

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 78 12037**

(54) Procédé de préparation de thiéno[2,3-c] et thiéno[3,2-c]pyridines.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). C 07 D 495/04.

(22) Date de dépôt ..... 24 avril 1978, à 15 h 6 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 47 du 23-11-1979.

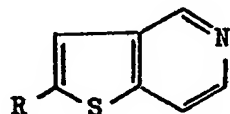
(71) Déposant : Société dite : PARCOR, résidant en France.

(72) Invention de : Robert Boigegrain et Jean-Pierre Maffrand.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

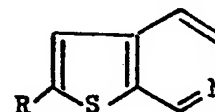
(74) Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention est relative à un nouveau procédé de préparation de thiéno[3,2-c] et thiéno[2,3-c] pyridines de formules



(I) (3,2-c)

et



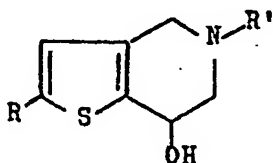
(II) (2,3-c)

dans lesquelles R représente l'hydrogène, un atome d'halogène (notamment le chlore) ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ .

Plusieurs procédés conduisant aux dérivés (I) et (II) ont déjà été décrits dans la littérature mais ils sont, soit difficilement transposables à l'échelle industrielle et/ou trop onéreux, soit inapplicables à la préparation des dérivés pour lesquels R est différent de l'hydrogène. Ainsi, les voies d'accès mentionnées par W. HERTZ et L. TSAI (J.Amer.Chem.Soc., 1953, 75, 5122); par C. HANSCH, W. CARPENTER et J. TODD (J.Org.Chem., 1958, 23, 1924); par L.H. KLEMM, J. SHABTOY, D.R. Mc COY et W.K. KIANG (J.Het.Chem., 1968, 5883 et ibid 1969, 6813); par S. GRONOWITZ et E. SANDBERG (Ark.Kem., 1970, 32, 217); par F. ELOY et A. DERYCKERE (Bull.Soc.Chim.Belges, 1970, 79, 301); par J.P. MAFFRAND et F. ELOY (J.Het.Chem., 1976, 13, 1347); par A. HEYMES et J.P. MAFFRAND (Demande de brevet en France 75.17009) ou par J.P. MAFFRAND (Demande de brevet en France 77.18991) présentent un ou plusieurs des inconvénients cités plus haut.

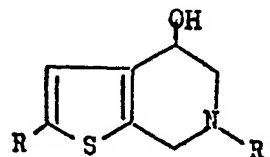
La présente invention a pour but de fournir un procédé de synthèse peu onéreux permettant d'obtenir avec de bons rendements les composés de formule (I) ou (II) qui sont des intermédiaires importants dans l'industrie chimique et pharmaceutique, en particulier pour la préparation de tétrahydrothiéno-pyridines présentant une activité importante contre l'agrégation plaquettaire.

Le procédé suivant l'invention est caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule:



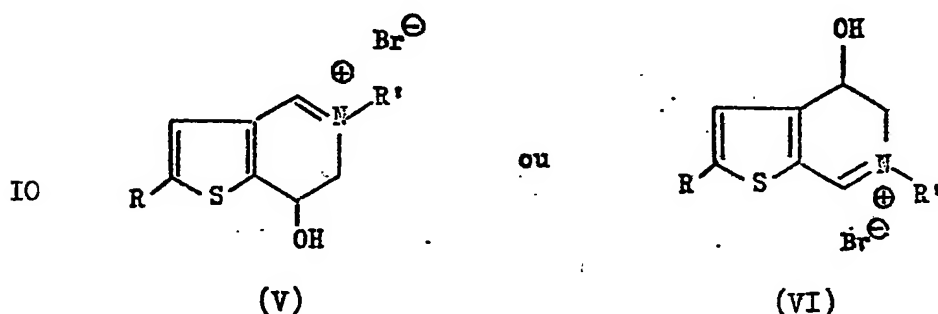
(III)

ou



(IV)

dans lesquelles R a les significations données précédemment et R' est un groupe alkyle en  $C_1-C_8$  ou un groupe aralkyle éventuellement substitué sur le noyau phényle par au moins un halogène, un groupe alcoyle inférieur (notamment de  $C_1$  à  $C_4$ ) ou alcoxy inférieur (notamment de  $C_1$  à  $C_4$ ) avec le N-bromosuccinimide, obtenant ainsi un composé de formule :



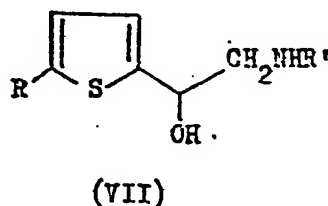
que l'on traite ensuite avec un agent de déquaternisation pour obtenir la thiénoypyridine (I) ou (II) correspondante.

15 La réaction d'oxydation au N-bromosuccinimide (NBS) s'effectue à température ambiante dans un solvant organique inerte, tel que le chloroforme ou le chlorure de méthylène.

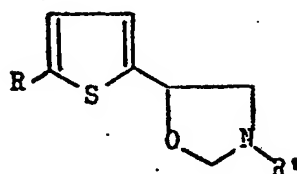
Le stade de déquaternisation s'effectue par chauffage dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 100 et 140°C. A titre d'agent de déquaternisation on citera notamment le diazabicyclo (2.2.2) octane-1,4 (DABCO) (voir T.L.HO, Synthesis, 1973, 702; T.L.HO, Synthetic Comm., 1973, 3 (2), 99), la triphénylphosphine, la thicourée, le thiosulfate de sodium et l'azidure de sodium.

25 Les produits de départ de formules (III) et (IV) dans lesquels R est l'hydrogène peuvent être préparés comme indiqué par J.P. MAFFRAND dans le brevet français N° 75.17007.

Les dérivés de formule (III), et particulièrement ceux dans lesquels R est différent de l'hydrogène, peuvent également être obtenus par un procédé nouveau qui consiste à traiter par le formaldéhyde aqueux des aminoalcools de formule (VII)



dans laquelle R et R' ont les significations précitées obtenant ainsi les oxazolidines correspondantes de formule

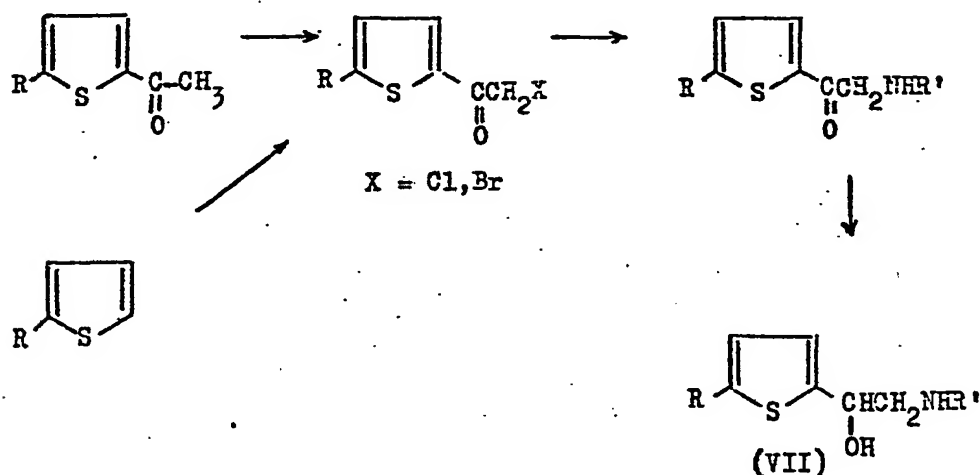


(VIII)

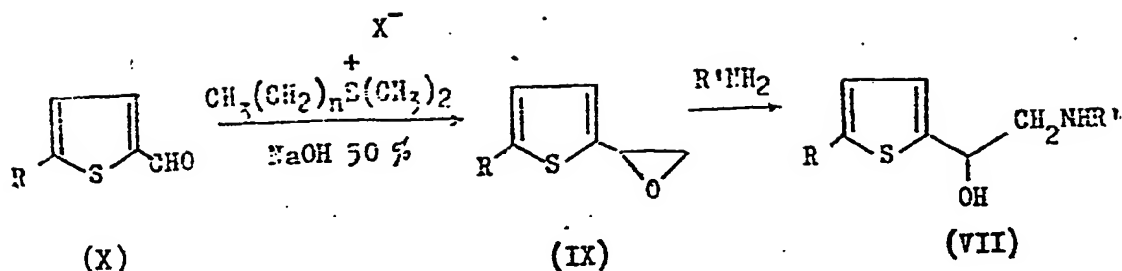
La réaction s'effectue dans un solvant organique tel que l'éthanol ou le benzène à des températures comprises entre 20 et 60°C.

Le chauffage à reflux des chlorhydrates de ces oxazolidines (VIII) dans un solvant organique inerte tel que l'éther diisopropylique ou le toluène provoque le réarrangement en thiéno[3,2-c]pyridines de formule (III).

Les aminoalcools de formule (VII) peuvent être préparés comme indiqué dans la littérature (J.F. BAGLI et al. J.Med.Chem. 1976, 19, 876; J.F. BAGLI et E. FERDINANDI, Can.J.Chem., 1975, 53, 2598; C.CORRA et al., J.Med.Chem., 1973, 16, 882) selon le schéma:



On peut aussi les préparer à partir de thiénaldéhyde-2 éventuellement substitué en position 5, selon le schéma:



Les époxydes de formule IX sont obtenus par traitement, à température ambiante, des thiénaldéhydes-2 correspondants dans lesquels R est tel que défini précédemment avec un sel de sulfonium à longue chaîne de formule  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{S}^+(\text{CH}_3)_2 \text{X}^-$  (où n est un nombre entier de 8 à 16 et X est Cl, Br, I ou  $\text{CH}_3\text{SC}_4$ ) en présence d'une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin, notamment de soude aqueuse à 50 % et d'un solvant organique inerte, notamment le benzène. Cette réaction est une adaptation du procédé décrit par Y. YANO, T. OKONOGI, M. SUNAGA et W. TAGAKI, J.C.S.Chem.Comm., 1973, 527.

L'ouverture de ces époxydes à température ambiante par une amine primaire de formule  $\text{R}'\text{NH}_2$  (où R' est tel que défini précédemment) en excès conduit aux aminoalcools de formule VII.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple 1 - Préparation de 1'époxyéthyl-2 thiophène -

On agite vigoureusement à température ambiante, pendant 6 heures, un mélange de 102,6 g (0,3 mole) de méthylsulfate de dodécyldiméthylsulfonium et 33,6 g (0,3 mole) de thiénaldéhyde-2 dans 320 cm<sup>3</sup> de benzène et 960 cm<sup>3</sup> de soude à 50 %. Après décantation, la phase benzénique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. L'époxyde et le dodécylméthylsulfure résiduels sont séparés par distillation sous vide, ce qui donne:

a) Epoxyéthyl-2 thiophène -

liquide incolore,  $\text{Eb}_1 = 50^\circ\text{C}$ , rendement: 74 %

b) Dodécyldiméthylsulfure -

liquide jaune clair,  $\text{Eb}_1 = 110^\circ\text{C}$

Les époxydes suivants sont obtenus par le même mode opératoire:

Epoxyéthyl-2 méthyl-5 thiophène

liquide incolore,  $\text{Eb}_{0,1} = 44^\circ\text{C}$ , rendement: 73 %.

le chloro-5 époxyéthyl-2 thiophène -

liquide incolore,  $\text{Eb}_{0,06} = 50-52^\circ\text{C}$ , rendement: 84 %.

Exemple 2 - Préparation de 1'o-chlorobenzylamino-2 (thiényl-2)-1 éthanol -

Un mélange de 18,9 g (0,15 mole) d'époxyéthyl-2 thiophène et de 63,45 g (0,45 mole) d'o-chlorobenzylamine est agité à température ambiante pendant 3 jours. Après distillation sous vide de l'o-chlorobenzylamine en excès, l'aminoalcool formé est concrétisé dans l'éther diéthylique. Il est recristallisé dans un mélange éther diéthylique - éther diisopropylique.

Cristaux blancs, F = 99°C, rendement: 55 %.

On obtient par le même mode opératoire :

- l'o-chlorobenzylamino-2 (méthyl-5 thiényl-2)-1 éthanol
  - 10 Cristaux blancs, F = 114°C (cyclohexane), rendement: 59 %.
  - le benzylamino-2 (méthyl-5 thiényl-2)-1 éthanol
  - Cristaux blancs, F = 80°C (cyclohexane), rendement: 74 %.
  - l'o-chlorobenzylamino-2 (chloro-5 thiényl-2)-1 éthanol
  - Cristaux blancs, F = 106°C (éther diisopropylique), rendement: 69 %.
  - 15 - l'octylamino-2 (thiényl-2)-1 éthanol
  - Cristaux blancs, F = 70°C (éther de pétrole), rendement: 53 %.
- Exemple 3 - Préparation du chlorhydrate d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno/3,2-c/ pyridine -

On chauffe à 40°C pendant 2 heures un mélange de 7 g (0,026 mole) d'o-chlorobenzylamino-2 (thiényl-2)-1 éthanol, 2,35 g (0,0785 mole) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 35 % et 60 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après évaporation à sec, l'huile résiduelle est reprise par l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et additionnée d'une quantité stoechiométrique d'une solution d'éther chlorhydrique pour former le chlorhydrate de l'oxazolidine obtenue. Celui-ci est filtré et chauffé pendant cinq heures en suspension dans le toluène à reflux. On filtre et recristallise le chlorhydrate de la thiénopyridine obtenu dans l'éthanol.

Cristaux blancs, F = 200°C, rendement: 93 %.

30 On obtient par le même mode opératoire :

- le chlorhydrate d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 méthyl-2 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno/3,2-c/ pyridine -
- Cristaux blancs, F = 190°C (éthanol), rendement: 92 %.
- le chlorhydrate d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 chloro-2 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno/3,2-c/ pyridine -
- 35 Cristaux blancs, F = 180°C (éthanol), rendement: 82 %.
- le chlorhydrate d'hydroxy-7 n-octyl-5 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno/3,2-c/ pyridine -
- Cristaux blancs, F = 157°C (acétate d'éthyle - cyclohexane), rendement: 53 %.

Exemple 4 - Préparation de la méthyl-2 thiéno/3,2-c/ pyridine -

On agite à température ambiante pendant 18 heures, sous atmosphère d'azote, un mélange de 2,2 g ( $84 \times 10^{-4}$  mole) d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 méthyl-2 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno/3,2-c/pyridine, 1,53g (84 x  $10^{-4}$  mole) de N-bromosuccinimide et 30 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Après évaporation du chloroforme, on dissout la gomme noire obtenue dans 30 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute 1,88 g (0,0168 mole) de diazabicyclo (2.2.2) octane-1,4, et on chauffe à 120°C pendant 3 heures. Après refroidissement, on verse sur de l'eau, on extrait à l'éther diéthylique, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore à sec. Le chlorhydrate de la thiéno/3,2-c/ pyridine cherché est obtenu par addition de la quantité stoechiométrique d'éther chlorhydrique au résidu.

Cristaux blancs, F = 190°C, rendement: 58 %.

Par un mode opératoire identique, on obtient :

- la thiéno/3,2-c/pyridine à partir de l'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno/3,2-c/pyridine.

Cristaux blancs, F = 48°C, rendement: 60 %.

- la chloro-2 thiéno/3,2-c/pyridine à partir d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 chloro-2 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno/3,2-c/pyridine.

Cristaux jaunes, F = 45-46°C, Eb<sub>0,1</sub> = 85-86°C, rendement: 62 %.

- la thiéno/2,3-c/pyridine -

1) à partir de l'hydroxy-4 méthyl-6 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno/2,3-c/pyridine.

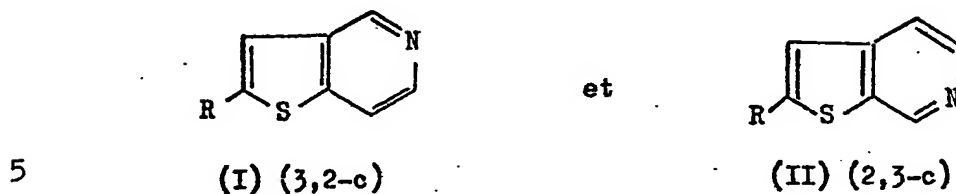
Cristaux blancs, F = 57°C, rendement: 30 %.

2) à partir de la benzyl-6 hydroxy-4 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno/2,3-c/pyridine.

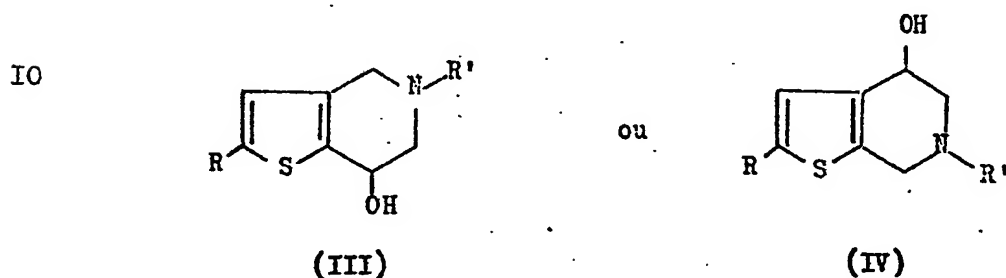
Cristaux blancs, F = 57°C, rendement: 39 %.

REVENDICATIONS

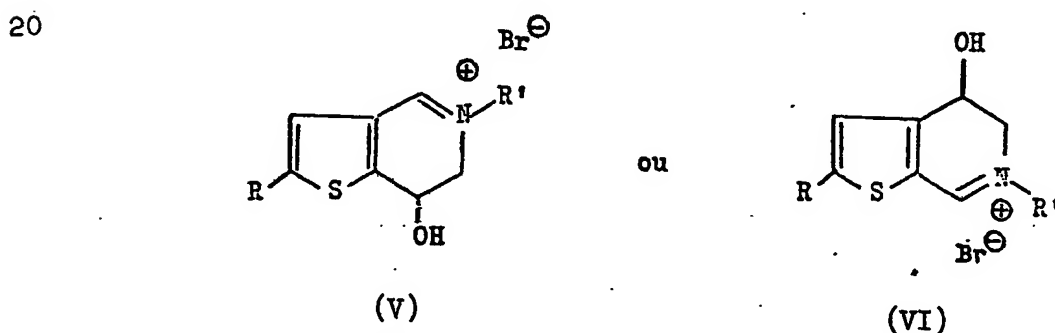
1 - Procédé de préparation de thiéno[3,2-c] et thiéno[2,3-c]pyridines de formules



dans lesquelles R représente l'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule



15 dans lesquelles R a les significations précitées et R' représente un groupe alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe aralkyle éventuellement substitué sur le noyau phényle par au moins un halogène ou un groupe alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, avec du N-bromosuccinimide, obtenant ainsi respectivement un composé de formule



25 que l'on traite ensuite avec un agent de déquaternisation pour obtenir le composé de formule (I) ou (II) correspondant.



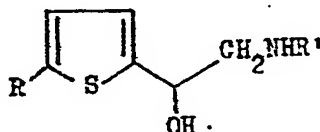
2 - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction avec le N-bromosuccinimide à température ambiante dans un solvant organique inerte, notamment le chloroforme ou le chlorure de méthylène.

5 3 - Procédé suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on effectue la déquaternisation à une température comprise entre 100 et 140°C dans un solvant organique inerte, notamment le diméthylformamide.

10 4 - Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que l'agent de déquaternisation est le diazabicyclo (2.2.2)octane-1,4.

5 - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare le composé de formule (III), et notamment un tel dérivé dans lequel R est différent de l'hydrogène, en traitant par du formaldéhyde aqueux un amino-alcool de formule

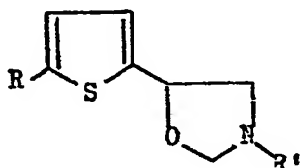
15



(VII)

dans laquelle R et R' ont les significations données à la revendication 1, obtenant ainsi une oxazolidine de formule

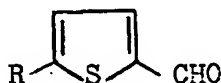
20



(VIII)

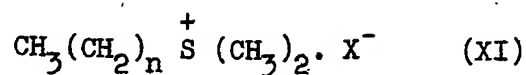
25 que l'on transforme en chlorhydrate, et on chauffe le chlorhydrate de cette oxazolidine dans un solvant organique inerte, notamment l'éther diisopropylique ou le toluène au reflux, pour obtenir le composé de formule (III).

6 - Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'on prépare le composé de formule (VII) en faisant réagir un thiénaldéhyde-2 de formule

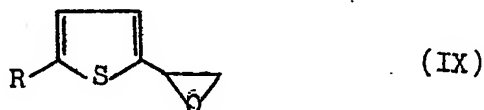


(X)

dans laquelle R est tel que défini à la revendication 1 avec un sel de sulfonium de formule



- dans laquelle n est un nombre entier de 8 à 16 et X est le chlore, le brome, l'iode ou  $\text{CH}_3 \text{SO}_4$  en présence d'une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin, notamment de la soude aqueuse à 50 %, et d'un solvant organique inerte, notamment le benzène, obtenant ainsi un époxyde de formule



- IO que l'on fait réagir avec une amine de formule  $\text{R}'\text{NH}_2$  où R' est tel que défini à la revendication 1, obtenant ainsi le composé de formule (VII)

[Diagram]<sup>1</sup> and [Diagram]  
(I) (3,2-c) (II) (2,3-c)

[Diagram] or [Diagram]  
(III) (IV)

[Diagram] or [Diagram]  
(V) (VI)

# All Languages Ltd

The quaternization stage is carried out by heating in an inert organic solvent, such as dimethylformamide, at a temperature falling between 100 and 140°C. As a quaternizing agent, one could use, in particular, 1,4-diazabicyclo (2.2.2) octane (DABCO) (see T.L. Ho, Synthesis, 1973, 702; T.L. Ho, Synthetic.Comm., 1973, 3(2), 99), triphenylphosphine, thiourea, sodium thiosulfate and sodium azide.

The starting materials of formulae (III) and (IV), in which R is hydrogen, may be prepared as indicated by J.P. Maffrand in French patent No. 75.17007.

The derivatives of formula (III), and particularly those in which R does not equal hydrogen, may also be obtained through a new process that consists of treating, with aqueous formaldehyde, amino-alcohols of formula (VII)

[Diagram]  
(VII)

in which R and R' have the meanings previously given, thereby obtaining the corresponding oxazolidines of formula

[Diagram]  
(VIII)

The reaction occurs in an organic solvent, such as ethanol or benzene, at temperatures falling between 20 and 60°C.

Reflux heating of the hydrochlorides of these oxazolidines (VIII) in an inert organic solvent, such as diisopropyl ether or toluene, provokes the rearrangement into thieno [3,2-c] pyridines of formula (III).

The amino-alcohols of formula (VII) may be prepared as indicated in the literature (J.F. Bagli et al. J. Med. Chem. 1976, 19, 876; J.F. Bagli and E. Ferdinandi, Can. J. Chem., 1975, 53, 2598; C. Corra et al., J. Med. Chem., 1973, 16, 882) according to the diagram:

[Diagram]  
(VII)

They may also be prepared on the basis of 2-thienaldehyde, possibly substituted in position 5, according to the diagram:

[Diagram]  
(X)

[Diagram]  
(IX)

[Diagram]  
(VII)

The epoxides of formula (IX) are obtained by treatment, at room temperature, of the corresponding 2-thienaldehydes, in which R is as previously defined with a long chain sulfonium salt of formula  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n + \text{S}(\text{CH}_3)_2\text{X}^+$  (where n is an integer between 8 and 16 and X is Cl, Br, I or  $\text{CH}_3\text{SC}_4$ ) in the presence of an aqueous solution of an alkaline metal hydroxide, particularly of 50% aqueous sodium hydroxide, and of an inert organic solvent, particularly benzene. This reaction is an adaptation of the

process described by Y. Yano, T. Okonogi, M. Sunaga and W. Tagaki, J.C.S. Chem. Comm., 1973, 527.

The opening of these epoxides at room temperature by an excess primary amine of formula  $R'NH_2$  (where  $R'$  is as previously defined) leads to the amino-alcohols of formula VII.

The following examples, which are not exhaustive, are provided as illustrations of the invention.

**Example 1 – Preparation of 2-epoxyethyl-thiophene –**

Vigorously stir at room temperature, for 6 hours, a mixture of 102.6 g (0.3 mole) of dodecyldimethylsulfonium methylsulfate and 33.6 g (0.3 mole) of 2-thienaldehyde in 320 cm<sup>3</sup> of benzene and 960 cm<sup>3</sup> of 50% sodium hydroxide. After decantation, the benzene phase is washed with water, dried on sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The residual epoxide and dodecylmethylsulfide are separated through distillation under vacuum, which leaves:

a) 2-epoxyethyl-thiophene –

Colorless liquid,  $Eb_1 = 50^\circ C$ , yield: 74%

b) Dodecyldimethylsulfide –

Clear yellow liquid,  $Eb_1 = 110^\circ C$

The following epoxides are obtained through the same procedure:

- 2-epoxyethyl-5-methyl-thiophene

Colorless liquid,  $Eb_{0.1} = 44^\circ C$ , yield: 73%

- 5-chloro-2-epoxyethyl-thiophene –

Colorless liquid,  $Eb_{0.06} = 50-52^\circ C$ , yield: 84%

**Example 2 – Preparation of 2-o-chlorobenzylamino-1-(2-thienyl)-ethanol –**

A mixture of 18.9 g (0.15 mole) of 2-epoxyethyl-thiophene and 63.45 g (0.45 mole) of o-chlorobenzylamine is stirred at room temperature for 3 days. After distillation under vacuum of the excess o-chlorobenzylamine, the amino-alcohol formed is precipitated in diethyl ether. It is recrystallized in a mixture of diethyl ether and diisopropyl ether.

White crystals,  $F = 99^\circ C$ , yield: 55%.

The following are obtained through the same procedure:

- 2-o-chlorobenzylamino-1-(5-methyl-2-thienyl)-ethanol

White crystals, F = 114°C (cyclohexane), yield: 59%.

- 2-benzylamino-1-(5-methyl-2-thienyl)-ethanol

White crystals, F = 80°C (cyclohexane), yield: 74%.

- 2-o-chlorobenzylamino-1-(5-chloro-2-thienyl)-ethanol

White crystals, F = 106°C (diisopropyl ether), yield: 69%.

- 2-octylamino-1-(2-thienyl)-ethanol

White crystals, F = 70°C (petroleum ether), yield: 53%.

**Example 3 – Preparation of 5-o-chlorobenzyl-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-thieno [3,2-c] pyridine hydrochloride –**

Heat a mixture of 7 g (0.026 mole) of 2-o-chlorobenzylamino-1-(2-thienyl)-ethanol, 2.35 g (0.0785 mole) of an aqueous solution of 35% formaldehyde and 60 cm<sup>3</sup> of ethanol at 40°C for 2 hours. After dry evaporation, the residual oil is taken up with diethyl ether. The organic phase is dried on sodium sulfate and a stoichiometric quantity of a hydrochloric ether solution is added to form the hydrochloride of the oxazolidine obtained. The latter is filtered and reflux heated for five hours in suspension in toluene. The hydrochloride of the thienopyridine obtained is filtered and recrystallized in ethanol.

White crystals, F = 200°C, yield 93%.

The following are obtained through the same procedure:

- 5-o-chlorobenzyl-7-hydroxy-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno [3,2-c] pyridine hydrochloride –

White crystals, F = 190°C (ethanol), yield 92%.

- 5-o-chlorobenzyl-7-hydroxy-2-chloro-4,5,6,7-tetrahydro-thieno [3,2-c] pyridine hydrochloride –

White crystals, F = 180°C (ethanol), yield 82%.

- 7-hydroxy-5-n-octyl-4,5,6,7- tetrahydro-thieno [3,2-c] pyridine hydrochloride

White crystals, F = 157°C (cyclohexane ethyl acetate), yield 53%.

**Example 4 – Preparation of 2-methyl-thieno [3,2-c] pyridine –**

Stir, at room temperature for 18 hours, in a nitrogen atmosphere, a mixture of 2.2 g ( $84 \times 10^{-4}$  mole) of 5-o-chlorobenzyl-7-hydroxy-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno [3,2-c] pyridine, 1.53 g ( $84 \times 10^{-4}$  mole) of N-bromosuccinimide and 30 cm<sup>3</sup> of chloroform. After evaporation of the chloroform, dissolve the black gum obtained in 30 cm<sup>3</sup> of dimethylformamide, add 1.88 g (0.0168 mole) of 1,4-diazabicyclo (2.2.2)-octane, and heat at 120°C for 3 hours. After cooling, pour onto water, extract using diethyl ether, dry the organic phase on sodium sulfate and dry evaporate. The hydrochloride of the thieno [3,2-c] pyridine sought is obtained by adding the stoichiometric quantity of hydrochloric ether to the residue.

White crystals, F = 190°C, yield = 58%.

The following are obtained through the identical procedure:

- thieno [3,2-c] pyridine based on the 5-o-chlorobenzyl-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-thieno [3,2-c] pyridine.

White crystals, F = 48°C, yield = 60%.

- 2-chloro-thieno [3,2-c] pyridine based on 5-o-chlorobenzyl-7-hydroxy-2-chloro-4,5,6,7-tetrahydro-thieno [3,2-c] pyridine.

Yellow crystals, F = 45-46°C, Eb<sub>0.1</sub> = 85-86°C, yield = 62%.

- Thieno [2,3-c] pyridine –

1) based on the 4-hydroxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno [2,3-c] pyridine.

White crystals, F = 57°C, yield = 30%.

2) based on the 6-benzyl-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-thieno [2,3-c] pyridine.

White crystals, F = 57°C, yield = 39%.

**AFFIDAVIT**

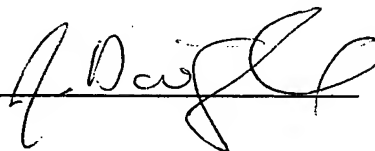
I, Joanne Daigle, translator for ALL LANGUAGES LTD, of Toronto, in the Province of Ontario, make oath and say:

1. I understand both the French and the English languages;
2. I have carefully compared the annexed translation from French into English with a copy of pages 1-6 of patent number 2424278; and
3. The said translation, done by me, is, to the best of my knowledge and ability, a true and correct translation of the said document in every respect.

SWORN before me at the City of  
Toronto, on this 4th  
day of April, 2002 A.D.

  
A Notary Public in and for the  
Province of Ontario.

)  
)  
)  
)  
)  
)  
)

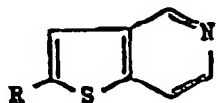


MAURICE PENZO, Notary Public, City  
of Toronto, limited to the attestation of  
instruments and the taking of affidavits,  
for All Languages Ltd.  
Expires December 12, 2004.

All Languages Ltd



La présente invention est relative à un nouveau procédé de préparation de thiéno[3,2-c] et thiéno[2,3-c] pyridines de formules



(I) (3,2-c)

et



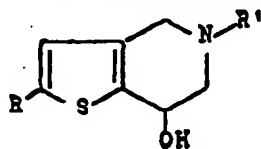
(II) (2,3-c)

dans lesquelles R représente l'hydrogène, un atome d'halogène (notamment le chlore) ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Plusieurs procédés conduisant aux dérivés (I) et (II) ont déjà été décrits dans la littérature mais ils sont, soit difficilement transposables à l'échelle industrielle et/ou trop onéreux, soit inapplicables à la préparation des dérivés pour lesquels R est différent de l'hydrogène. Ainsi, les voies d'accès mentionnées par W. HERTZ et L. TSAI (J.Amer.Chem.Soc., 1953, 75, 5122); par C. HANSCH, W. CARPENTER et J. TODD (J.Org.Chem., 1958, 23, 1924); par L.H. KLEMM, J. SHABTOY, D.R. Mc COY et W.K. KIANG (J.Het.Chem., 1968, 5883 et ibid 1969, 6813); par S. GRONOWITZ et E. SANDBERG (Ark.Keml., 1970, 32, 217); par F. ELOY et A. DERYCKERE (Bull.Soc.Chim.Belges, 1970, 79, 301); par J.P. MAFFRAND et F. ELOY (J.Het.Chem., 1976, 13, 1347); par A. HEYMES et J.P. MAFFRAND (Demande de brevet en France 75.17009) ou par J.P. MAFFRAND (Demande de brevet en France 77.18991) présentant un ou plusieurs des inconvénients cités plus haut.

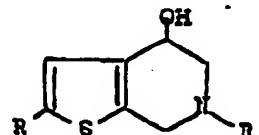
La présente invention a pour but de fournir un procédé de synthèse peu onéreux permettant d'obtenir avec de bons rendements les composés de formule (I) ou (II) qui sont des intermédiaires importants dans l'industrie chimique et pharmaceutique, en particulier pour la préparation de tétrahydrothiéno-pyridines présentant une activité importante contre l'agrégation plaquettaire.

Le procédé suivant l'invention est caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule:



(III)

ou



(IV)

5



15

15

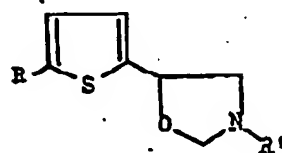
20

25

30



dans laquelle R et R' ont les significations précitées obtenant ainsi les oxazolidines correspondantes de formule

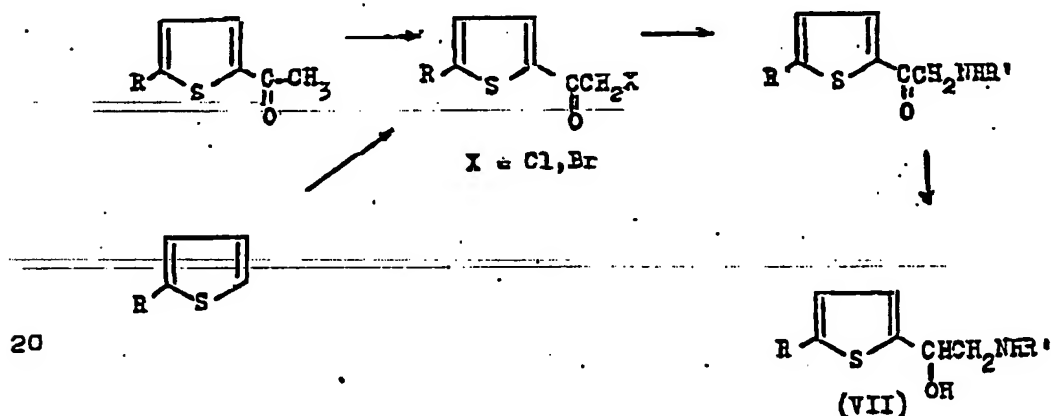


(VIII)

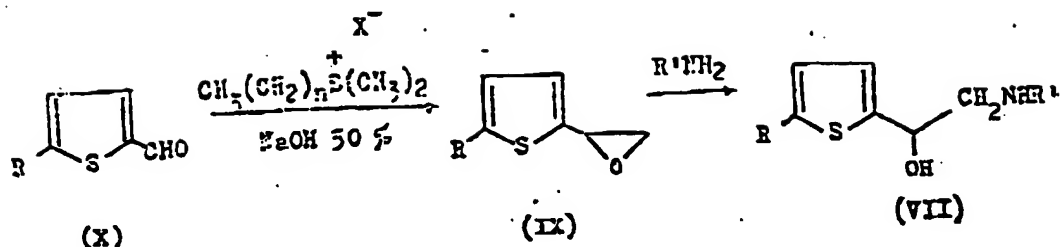
La réaction s'effectue dans un solvant organique tel que l'éthanol ou le benzène à des températures comprises entre 20 et 60°C.

Le chauffage à reflux des chlorhydrates de ces oxazolidines (VIII) dans un solvant organique inerte tel que l'éther diisopropylique ou le toluène provoque le réarrangement en thiéno[3,2-c]pyridines de formule (III).

Les aminoalcools de formule (VII) peuvent être préparés comme indiqué dans la littérature (J.F. BAGLI et al. J. Med. Chem. 1976, 19, 876; J.F. BAGLI et E. FERDINANDI, Can. J. Chem., 1975, 53, 2598; C. CORRA et al., J. Med. Chem., 1973, 16, 882) selon le schéma:



On peut aussi les préparer à partir de thiénaldéhyde-2 éventuellement substitué en position 3, selon le schéma:



Les époxydes de formule IX sont obtenus par traitement, à température ambiante, des thiénaldéhydes-2 correspondants dans lesquels R est tel que défini précédemment avec un sel de sulfonium à longue chaîne de formule  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{S}^+(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{X}^-$  (où n est un nombre entier de 8 à 16 et X est Cl, Br, I ou  $\text{CH}_3\text{SC}_4$ ) en présence d'une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin, notamment de soude aqueuse à 50 % et d'un solvant organique inerte, notamment le benzène. Cette réaction est une adaptation du procédé décrit par Y. YANO, T. OKONOGI, M. SUNAGA et W. TAGAKI, J.C.S. Chem. Comm., 1973, 527.

L'ouverture de ces époxydes à température ambiante par une amine primaire de formule  $\text{R}'\text{NH}_2$  (où R' est tel que défini précédemment) en excès conduit aux aminoalcools de formule VII.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple 1 - Préparation de l'époxyéthyl-2 thiophène -

On agite vigoureusement à température ambiante, pendant 6 heures, un mélange de 102,6 g (0,3 mole) de méthylsulfate de dodécyldiméthylsulfonium et 33,6 g (0,3 mole) de thiénaldéhyde-2 dans 320 cm<sup>3</sup> de benzène et 960 cm<sup>3</sup> de soude à 50 %. Après décantation, la phase benzénique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. L'époxyde et le dodécylméthylsulfure résiduels sont séparés par distillation sous vide, ce qui donne:

a) Epoxyéthyl-2 thiophène -

liquide incolore,  $\text{Eb}_1 = 50^\circ\text{C}$ , rendement: 74 %

b) Dodécyldiméthylsulfure -

liquide jaune clair,  $\text{Eb}_1 = 110^\circ\text{C}$

Les époxydes suivants sont obtenus par le même mode opératoire:

Epoxyéthyl-2 méthyl-5 thiophène

liquide incolore,  $\text{Eb}_{0,1} = 44^\circ\text{C}$ , rendement: 73 %.

le chloro-5 époxyéthyl-2 thiophène -

liquide incolore,  $\text{Eb}_{0,06} = 50-52^\circ\text{C}$ , rendement: 84 %.

Exemple 2 - Préparation de l'o-chlorobenzylamino-2 (thiényl-2)-1 éthanol -

Un mélange de 18,9 g (0,15 mole) d'époxyéthyl-2 thiophène et de 63,45 g (0,45 mole) d'o-chlorobenzylamine est agité à température ambiante pendant 3 jours. Après distillation sous vide de l'o-chlorobenzylamine en excès, l'aminolcool formé est concrétisé dans l'éther diéthylique. Il est recristallisé dans un mélange éther diéthylique - éther diisopropylique.

Cristaux blancs, F = 99°C, rendement: 55 %.

On obtient par le même mode opératoire :

- l'o-chlorobenzylamino-2 (méthyl-5 thiényl-2)-1 éthanol  
10 Cristaux blancs, F = 114°C (cyclohexane), rendement: 59 %.

- le benzylamino-2 (méthyl-5 thiényl-2)-1 éthanol  
Cristaux blancs, F = 80°C (cyclohexane), rendement: 74 %.

- l'o-chlorobenzylamino-2 (chloro-5 thiényl-2)-1 éthanol  
Cristaux blancs, F = 106°C (éther diisopropylique), rendement: 69 %.  
15 - l'octylamino-2 (thiényl-2)-1 éthanol  
Cristaux blancs, F = 70°C (éther de pétrole), rendement: 53 %.

Exemple 3 - Préparation du chlorhydrate d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c] pyridine -

On chauffe à 40°C pendant 2 heures un mélange de 7 g (0,026 mole) d'o-chlorobenzylamino-2 (thiényl-2)-1 éthanol, 2,35 g (0,0785 mole) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 35 % et 60 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après évaporation à sec, l'huile résiduelle est reprise par l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et additionnée d'une quantité stoechiométrique d'une solution d'éther chlorhydrique pour former le chlorhydrate de l'oxazolidine obtenue. Celui-ci est filtré et chauffé pendant cinq heures en suspension dans le toluène à reflux. On filtre et recristallise le chlorhydrate de la thiénoypyridine obtenu dans l'éthanol.

Cristaux blancs, F = 200°C, rendement: 93 %.

30 On obtient par le même mode opératoire :

- le chlorhydrate d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 méthyl-2 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c] pyridine -

Cristaux blancs, F = 190°C (éthanol), rendement: 92 %.

- le chlorhydrate d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 chloro-2 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c] pyridine -  
35

Cristaux blancs, F = 180°C (éthanol), rendement: 82 %.

- le chlorhydrate d'hydroxy-7 n-octyl-5 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c] pyridine -

Cristaux blancs, F = 157°C (acétate d'éthyle - cyclohexane), rendement: 53 %.

Exemple 4 - Préparation de la méthyl-2 thiéno[3,2-c]pyridine -

- On agite à température ambiante pendant 18 heures, sous atmosphère d'azote, un mélange de 2,2 g ( $84 \times 10^{-4}$  mole) d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 méthyl-2 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c]pyridine, 1,53g (84 x 10<sup>-4</sup> mole) de N-bromosuccinimide et 30 cm<sup>3</sup> de chloroforme.
- Après évaporation du chloroforme, on dissout la gomme noire obtenue dans 30 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute 1,88 g (0,0168 mole) de diazabicyclo (2.2.2) octane-1,4, et on chauffe à 120°C pendant 3 heures. Après refroidissement, on verse sur de l'eau, on extrait à l'éther diéthylique, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore à sec. Le chlorhydrate de la thiéno[3,2-c]pyridine cherché est obtenu par addition de la quantité stoechiométrique d'ether chlorhydrique au résidu.
- Cristaux blancs, F = 190°C, rendement: 58 %.
- 15 Par un mode opératoire identique, on obtient :
- la thiéno[3,2-c]pyridine à partir de l'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c]pyridine.
  - Cristaux blancs, F = 48°C, rendement: 60 %.
  - la chloro-2 thiéno[3,2-c]pyridine à partir d'o-chlorobenzyl-5 hydroxy-7 chloro-2 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c]pyridine.
  - 20 Cristaux jaunes, F = 45-46°C, Eb<sub>0,1</sub> = 85-86°C, rendement: 62 %.
  - la thiéno[2,3-c]pyridine -
  - 1) à partir de l'hydroxy-4 méthyl-6 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[2,3-c]pyridine.
  - 25 Cristaux blancs, F = 57°C, rendement: 30 %.
  - 2) à partir de la benzyl-6 hydroxy-4 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[2,3-c]pyridine.
  - Cristaux blancs, F = 57°C, rendement: 39 %.